

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 746 008**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **96 03418**

⑤1 Int Cl<sup>6</sup> : A 61 K 7/48, A 61 K 31/375 // (A 61 K 31/375, 35:78,  
31:355)

①2

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 14.03.96.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 19.09.97 Bulletin 97/38.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : THOREL JEAN NOEL — FR.

⑦2 Inventeur(s) :

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : GERMAIN ET MAUREAU.

⑤4 COMPOSITION A USAGE TOPIQUE ANTI-VIEILLISSEMENT.

⑤7 Composition comprenant en combinaison au moins un  
dérivé de vitamine C et au moins un agent inhibiteur des  
protéases choisi parmi la rutine, un concentrat de feuilles  
de mûrier, l'acétate de vitamine E, et les mélanges de  
ceux-ci.

FR 2 746 008 - A1



La présente invention concerne une composition destinée à une application topique pour prévenir ou traiter le vieillissement de la peau.

La demanderesse a mis au point une composition qui permet simultanément d'augmenter la production de collagène tout en protégeant ce dernier de l'action destructrice des protéases dermiques et des différents radicaux libres.

Une composition objet de l'invention comprend en combinaison au moins un dérivé de vitamine C et au moins un agent inhibiteur des protéases choisi parmi la rutine, un concentrat de feuilles de mûrier, l'acétate de vitamine E, et les mélanges de ceux-ci.

De préférence, le dérivé de vitamine C contient du silicium, et consiste en de l'ascorbate de monométhylsilanetriol. Dans une composition préférée, un autre dérivé de vitamine C tel que le palmitate d'ascorbyle est associé au dérivé contenant du silicium.

Une composition selon l'invention comprend avantageusement un lipoaminoacide dérivé d'un aminoacide et d'un acide gras ; un lipoaminoacide préférentiel est le dipalmitate d'hydroxyproline.

Les proportions les plus appropriées de chacun des constituants de la composition définie ci-dessus sont les suivantes, ces proportions étant exprimées en pourcentage en poids par rapport au poids de la composition :

- dérivé(s) de vitamine C : 2,0 à 10,5 %
- agent inhibiteur des protéases : 0,7 à 4 %
- lipoaminoacide : 1 et 5 %

Quand la composition comprend un dérivé de vitamine C qui contient du silicium, la proportion de ce dernier est de préférence comprise entre 2 et 10 % en poids par rapport au poids de la composition.

Une composition de l'invention permet, grâce à l'action de ses constituants combinés, de créer un équilibre entre le processus de destruction ou catabolisme, et le processus de reconstruction tissulaire ou anabolisme, par l'obtention des effets suivants :

\* augmentation de la synthèse en macromolécules conjonctives, en particulier du collagène,

\* protection des réseaux de collagènes et d'élastine vis-à-vis de l'action destructrice des protéases endogènes, en particulier vis-à-vis de la collagénase et de l'élastase,

\*inhibition des phénomènes de glycation qui conduisent à la formation de liaisons non programmées entre les molécules de collagènes entraînant une perte de leurs propriétés fonctionnelles,

\* neutralisation des radicaux libres.

5 Un autre objet de l'invention est une préparation cosmétique comprenant une composition telle que définie ci-dessus.

Le choix des principes actifs effectué selon l'invention permet en outre d'obtenir des compositions et préparations cosmétiques stables en particulier vis-à-vis de l'oxydation.

10 Les objets de l'invention sont à présent décrits plus en détail et leurs propriétés illustrées dans les exemples 1 à 4 suivants et les figures 1 à 4 qui sont des photographies de coupe de peau de rat et selon lesquelles :

Figure 1 correspond à une peau non traitée et avant action enzymatique de la collagénase,

Figure 2 correspond à une peau non traitée et après action enzymatique de la collagénase,

Figure 3 correspond à une peau traitée par la composition M3 de l'invention, et avant action enzymatique de la collagénase,

20 Figure 4 correspond à une peau traitée par la composition M3 de l'invention, et après action enzymatique de la collagénase,

**EXEMPLE 1 : Comparaison in vitro de l'effet anti-protéasique vis-à-vis de l'élastase, d'une composition de l'invention et de compositions cosmétiques connues**

25 Seules les associations de composés hydrosolubles ont pu être étudiées in vitro.

3 compositions qui se sont révélées très efficaces dans l'inhibition de l'activité de l'élastase in vitro, sont comparées et les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-après.

30 M10 est une composition qui fait l'objet de la demande de brevet français publiée sous le n° 2 594 690, et qui est commercialisée sous la marque Derm Repair® par ESTHEDERM ;

M8bis est un principe actif consistant en un hydrolysate de protéines marines de l'algue Aosa, utilisé dans des compositions à

vocation dite "anti-âge" et commercialisé par SECMA sous la marque Aosaïne® ; et

M3 est une composition de l'invention.

5

TABLEAU 1

Compositions	% final dans tampon	Inhibition en %
M10	5 %	15 %
M8bis	5 %	10 %
M3: Ascorbosilane C + Rutine + Conc.Feuil.Mûrier	4 % 0,1 % 1 %	12 %

**EXEMPLE 2:** Inhibition de la collagénase in vitro d'une composition de l'invention

10 Les 3 mêmes préparations de l'Exemple 1 ont exercé une action inhibitrice sur l'activité de la collagénase in vitro.

Il ressort des Exemples 1 et 2, que

15 - l'association Derm Repair®, la plus efficace dans l'inhibition de l'élastase in vitro, présente également un intérêt dans l'inhibition de la collagénase in vitro,

20 - la composition M3 comprenant une combinaison de l'ascorbosilane C, de la rutine et d'un concentrat de feuilles de mûrier développe in vitro une activité anti-élastasique et anti-collagénasique de tout premier ordre,

- l'Aosaïne® développe une activité anti-élastasique et anti-collagénasique in vitro de moindre importance.

25 **EXEMPLE 3:** Comparaison in vitro de la protection des substrats: élastine et collagène par une composition de l'invention et par des compositions cosmétiques connues

Seule l'Aosaïne® exerce une activité protectrice vis-à-vis de la dégradation enzymatique de l'élastine. Mais cet effet n'est pas retrouvé in vivo.

4 compositions exercent une activité protectrice du collagène contre la dégradation par la collagénase. Les résultats comparatifs sont présentés dans le tableau 2 suivant.

**TABLEAU 2**

10	* Esculosaponine à 1%	40 % d'inhibition
	* Ascorbosilane C + rutine + conc. feuil. mûrier	27 % d'inhibition
	* Complexe "AE" à 5%	25 % d'inhibition
	(complexe anti-élastasique commercialisé par SOLABIA)	
	* Derm Repair®	17 % d'inhibition
15	+ Escine à 1 %	

**EXEMPLE 4: Etudes in vivo**

a) Effet anti-élastasique in vivo d'une composition de l'invention

20 L'effet anti-élastasique des compositions M10 (Derm Repair®) et M8bis (Aosaïne®) de l'exemple 1 n'est pas retrouvé in vivo.

L'effet anti-élastasique de la composition M3 selon l'invention et décrite à l'Exemple 1 est observé in vivo.

25 b) Effet anti-collagénasique in vivo d'une composition de l'invention

L'action inhibitrice de l'activité de la collagénase n'est retrouvée in vivo que pour la composition M3 correspondant à la combinaison de l'ascorbosilane C, de la rutine, et du concentrat de feuilles de mûrier comme illustré dans les figures 1-4.

30 Conformément à la figure 1 qui est une photographie d'une coupe de la peau d'un rat non traité par la composition M3 de l'invention et avant action de la collagénase, on distingue nettement les faisceaux de collagène denses et normalement disposés.

35 Conformément à la figure 2 qui est une photographie d'une coupe de la peau d'un rat non traité par la composition M3 de l'invention et après action de la collagénase, les faisceaux de collagène apparaissent

délavés, aux contours flous, moins denses et en proportion nettement plus faible.

Conformément à la figure 3 qui est une photographie d'une coupe de la peau d'un rat traité par la composition M3 de l'invention et avant action de la collagénase, on observe des faisceaux de collagène bien denses et normalement structurés, comparables à ceux de la figure 1.

Conformément à la figure 4 qui est une photographie d'une coupe de la peau d'un rat traité par la composition M3 de l'invention et après action de la collagénase, on voit le collagène assez dense, couvrant une grande partie de la surface de la coupe. Dans le derme moyen les faisceaux sont un peu flous, mais dans son ensemble, le collagène est beaucoup moins dégradé que celui montré à la figure 2.

#### c) Effet protecteur de l'élastine et du collagène in vivo

L'effet protecteur de l'Aosaine® observé in vitro n'est pas retrouvé in vivo.

En outre parmi les quatre compositions mentionnées dans le Tableau 2 ci-dessus, seule l'activité protectrice du mélange ascorbosilane C, rutine et concentrat de feuilles de mûrier est conservée in vivo.

#### d) Etudes morphologiques in vivo

Avant action de la collagénase, seul l'ASC III® à 3%, un agent de stimulation de la synthèse du collagène III, commercialisé par MERCK, semble stimuler la biosynthèse du collagène, la différence par rapport aux lots non traités étant néanmoins à peine supérieure à 1%. Il faut donc relativiser la portée de ce résultat, compte tenu également que dans 3 cas sur 4, l'excipient seul s'est également avéré efficace.

Après action de la collagénase, un effet protecteur de substrat a été mis en évidence pour deux mélanges voisins :

#### \* Composition IVD :

	Dipalmitate d'hydroxyproline (DPHP)	2%
30	Palmitate d'ascorbyle	1%
	Acétate de la vitamine E	0,2%
	Ascorbosilane C	4%
	Rutine	0,1%
	Conc. feuil. mûrier	1%
35	Escine	1%

#### \* Composition VI G :

Elle a la même composition que la composition IVD, à l'exception de l'escine qu'elle ne contient pas.

Le mélange DPHP, palmitate d'ascorbyle, acétate de la vitamine E, ascorbosilane C, rutine, concentrat de feuilles de mûrier, est le seul à exercer une action d'inhibition des protéases endogènes à la fois in vitro et in vivo.

Cette composition présente par conséquent un intérêt majeur pour le développement d'une gamme de produits destinés à prévenir et traiter le vieillissement de la peau.

10

**EXEMPLE 5: Une préparation efficace dans la prévention et le traitement du vieillissement de la peau répond de préférence à la formulation suivante.**

	Constituants	%
15	<u>Anti-protéases et anti-radicalaires</u>	
	Rutine	0,1 - 1
	Concentrat de feuilles de mûrier	0,5 - 2
	Acétate de vitamine E	0,1 - 1
	<u>Dérivés de vitamine C</u>	
20	Ascorbate de monométhylsilanetriol	2 - 10
	Palmitate d'ascorbyle	0,5
	<u>Lipoaminoacide</u>	
	Dipalmitate d'hydroxyproline	1 - 5
	<u>Composants de l'excipient</u>	
25	Eau déminéralisée	qsp 100
	Heptanoate de cétéaryle	8 - 10
	Hexadécyle phosphate de potassium	3
	Cire d'abeille	3 - 5
	Polymères de l'acide acrylique	0,7 - 1
30	Triéthanolamine	1,15
	Butyl hydroxy toluène	0,05
	EDTA disodique	0,2
	Oxydes de fer	0,004 - 0,008
	<u>Conservateurs</u>	
35	Parabens, Phénoxyéthanol	0,55

## REVENDICATIONS

1. Composition comprenant en combinaison au moins un dérivé de vitamine C et au moins un agent inhibiteur des protéases choisi  
5 parmi la rutine, un concentrat de feuilles de mûrier, l'acétate de vitamine E, et les mélanges de ceux-ci.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent inhibiteur des protéases consiste en un mélange de rutine, de concentrat de feuilles de mûrier, et d'acétate de vitamine E.
- 10 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le dérivé de vitamine C contient du silicium.
4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le dérivé de vitamine C contenant du silicium est l'ascorbate de monométhylsilanetriol.
- 15 5. Composition selon la revendication 3 ou 4, caractérisée en ce qu'elle contient un autre dérivé de vitamine C qui est le palmitate d'ascorbyle.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un  
20 lipoaminoacide dérivé d'un aminoacide et d'un acide gras.
7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que le lipoaminoacide est le dipalmitate d'hydroxyproline.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la proportion du dérivé  
25 de vitamine C est comprise entre 2,0 et 10,5 % en poids par rapport au poids de la composition.
9. Composition selon les revendications 3 ou 4 et 8, caractérisée en ce que la proportion du dérivé de vitamine C contenant du silicium est comprise entre 2 et 10 % en poids par rapport au poids de la  
30 composition.
10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la proportion de l'agent inhibiteur des protéases est comprise entre 0,7 et 4 % en poids par rapport au poids de la composition.



11. Composition selon la revendication 6 ou 7, caractérisée en ce que la proportion du lipoaminoacide est comprise entre 1 et 5 % en poids par rapport au poids de la composition.

12. Préparation cosmétique comprenant une composition  
5 selon l'une quelconque des revendications précédentes.

1/4

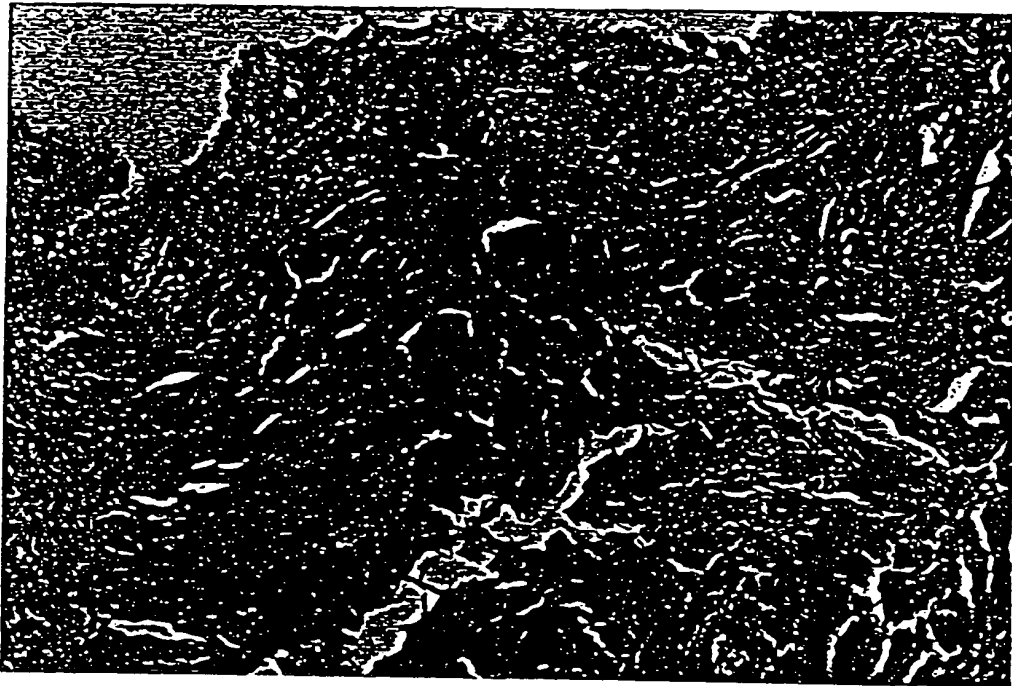


FIG1

2/4

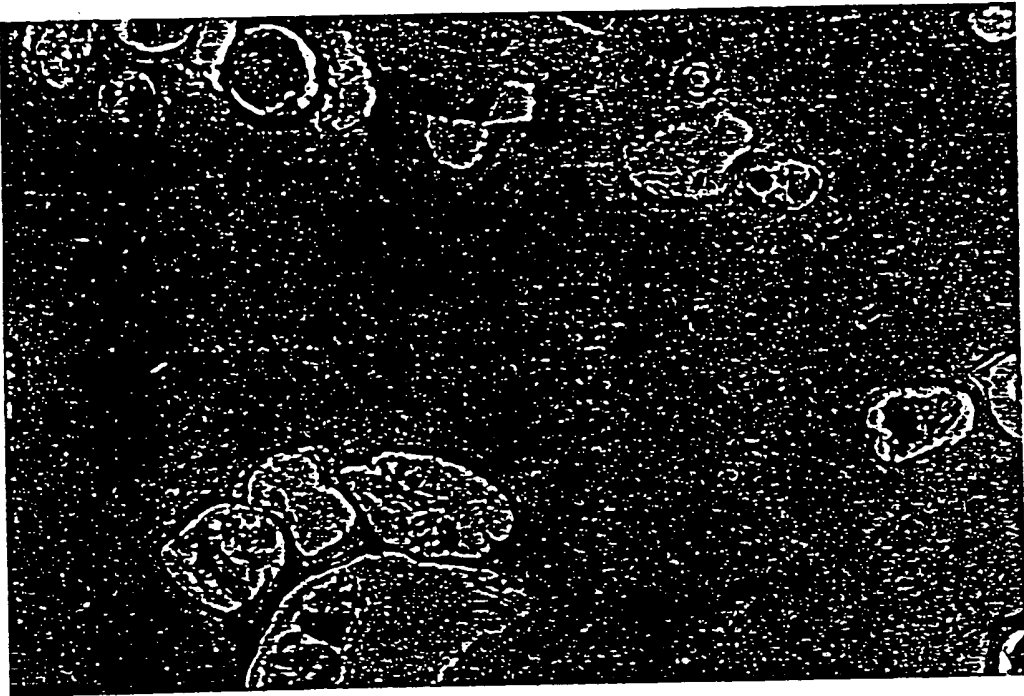


FIG 2

3/4



FIG 3

4/4



FIG 4

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2746008

N° d'enregistrement  
national

FA 527051

FR 9603418

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	CH-A-684 739 (FISCHER PHARMACEUTICALS) * revendications 1,2,4,7; exemples 17,18 * ---	1
Y	FR-A-2 666 226 (THOREL) * revendications 1-4; exemples 1-3 * ---	1
A	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89375639 XP002021664 & JP-A-01 283 217 (NITTO DENKO) , 14 Novembre 1989 * abrégé *	
A	WO-A-96 05797 (Z.P. GUDZENKO ET AL.) résumé ---	1
A	DE-A-42 43 363 (U. KÜBLER) * colonne 1, ligne 17; revendications 1-3 * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
19 Décembre 1996		Willekens, G
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul  Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie  A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général  O : divulgation non-écrite  P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention  E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.  D : cité dans la demande  L : cité pour d'autres raisons  -----  &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		